

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①日本国特許庁
公開特許公報

①特許出願公開
昭53—59675

⑤Int. Cl.²
C 07 D 295/08
C 07 D 211/06

識別記号

⑥日本分類
16 E 431.1
16 E 462

庁内整理番号

7169—44
7138—44

④公開 昭和53年(1978)5月29日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑤4アミノアルコール誘導体

②特 願 昭51—134398

②出 願 昭51(1976)11月8日

②発 明 者 室富雄

中津市大字蛸瀬631番地の7

同 中尾達

福岡県築上郡吉富町大字直江33
3

同 小川清

②発 明 者 岡太一

福岡県築上郡吉富町大字広津13
36

同 矢岡修

福岡県築上郡新吉富村吉岡156
の1番地

②出 願 人 吉富製薬株式会社

大阪市東区平野町3丁目35番地

②代 理 人 弁理士 高宮城勝

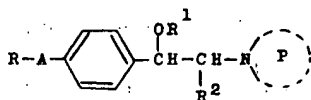
明 細 書

1. 発明の名称

アミノアルコール誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式

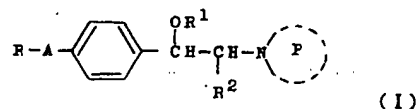


(式中、Rはアミノ、水酸基、低級アルコキシ、アシルオキシ、アロイルオキシ、アシルアミノ、アロイルアミノを、Aは低級アルキレンを、R¹は水素またはアシルを、R²は水素または低級アルキルを示し、および環Pは窒素原子とともにピペリジン、4-置換ピペリジンまたは4-置換ピペラジンを形成する基を示す。)

で表わされるアミノアルコール誘導体またはその酸付加塩。

1. 発明の詳細な説明

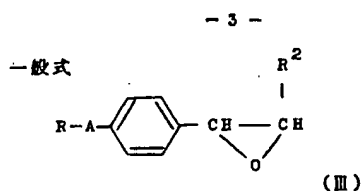
本発明は、一般式



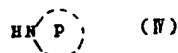
(式中、Rはアミノ、水酸基、低級アルコキシ(メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)、アシルオキシ(アセチルオキシ、プロピオニルオキシなど)、アロイルオキシ(ベンゾイルオキシなど)、アシルアミノ(アセチルアミノ、プロピオニルアミノなど)またはアロイルアミノ(ベンゾイルアミノなど)を、Aは低級アルキレン(メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレンなど)を、R¹は水素またはアシル(アセチル、プロピオニル、エトキシアセチルなど)を、R²は水素または低級アルキル(メチル、エチル、プロピルなど)を示し、環Pは窒素原子とともにピペリジン、

4-置換ピペリジン(置換基として4-カルバモイル-4-ピペリジノ、4-ヒドロキシ-4-(p-トリル)、4-アリアルアミノまたは4-(2-ベンズイミダゾリノ-1-イル)を有するピペリジンであり、該アリアルは塩素、臭素、フッ素などのハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを置換基として有していてもよい)または4-置換ピペラジン(置換基として4位に低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アリアル、ビリジルまたは1-フェニル-2-イミダゾリルメチルを有するピペラジンであり、該アリアルは塩素、臭素、フッ素などのハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを置換基として有していてもよい)を示す。]

で変わされるアミノアルコール誘導体またはその酸付加塩に関する。



で変わされる化合物と一般式

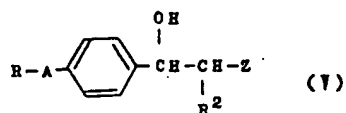


で変わされる化合物とを反応させる。

反応は不活性溶媒(好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒)中、室温から用いた溶媒の還流温度下で進行するが、有利にはエタノール中、1~10時間加熱還流することにより進行する。

方法(3): $R^1=H$ の化合物の場合

一般式(IV)の化合物と一般式

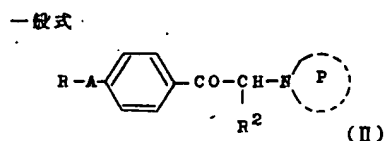


[Zはハロゲン(塩素、臭素、フッ素など)を示す。]

本発明によれば、一般式(I)の化合物は以下の

方法により製造される。

方法(1): $R^1=H$ の化合物の場合



で変わされる化合物を還元反応に付す。

反応は、触媒(白金、パラジウム-炭素、ラネ-ニッケルなど)の存在下、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、常圧または加圧下に、常温または加熱下に接触水素添加することにより、あるいは錯金属水素化物(水素化ホウ素ナトリウムなど)を用いて、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒中、-10~80℃で進行する。

方法(2): $R^1=H$ の化合物の場合

す。]

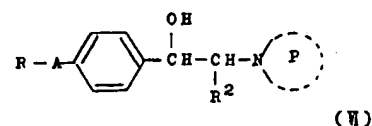
で変わされる化合物とを反応させる。

反応は不活性溶媒(好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒)中、室温から用いた溶媒の還流温度下で進行する。この場合、化合物(IV)を過剰に用いるか、塩基(炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ビリジンなど)

と脱酸剤として用いると有利に進行する。

方法(4): $R^1=アシル$ の場合

方法(1)~(3)により得られた一般式

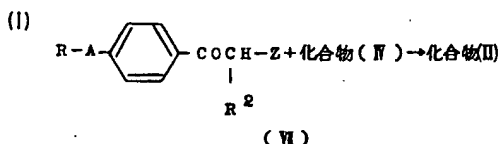


で変わされる化合物をアシル化する。

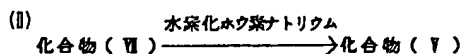
アシル化剤としてカルボン酸を用いる場合、反応は、たとえばビリジン中、p-トルエンスルホニルクロライドの存在下50~100℃に1~10

時間で進行する。また、カルボン酸の反応性誘導体（酸無水物、酸ハライドなど）を用いる場合、反応は不活性溶媒（ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルムなど）中、脱酸剤（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン^(付5)）の存在下に、室温から用いた溶媒の還流温度下1～10時間で進行する。

原料化合物（Ⅱ）、（Ⅲ）および（Ⅴ）は、それぞれ以下のようにして製造される。



たとえばエタノール中、トリエチルアミンの存在下に室温で進行する。



- 7 -

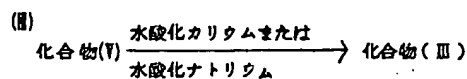
圧降下作用、鎮痛作用、向精神作用などの薬理作用を有し、医薬として有用であるばかりでなく、それらの合成中間体としても有用である。

一般式（Ⅰ）の化合物およびその酸付加塩を医薬として用いる場合、それ自体または適宜の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤と混合して粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤または注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与される。投与量は対象疾患、症状または化合物によつて異なるが、通常成人で1日約50～150mgが適当である。

- 以下余白 -

たとえば、メタノールまたはテトラヒドロフラ

ン中、氷冷中に進行する。



たとえば、エチルエーテルまたはテトラヒドロフラン中で進行する。

以上のようにして得られる一般式（Ⅰ）の化合物は、所望により無機酸（塩酸、硫酸など）または有機酸（マロン酸、フマル酸など）と常法により処理することにより対応する酸付加塩とすることができる。

また、一般式（Ⅰ）の化合物は分子内に一個以上の不斉炭素を有するが、可能なすべての立体異性体およびその混合物を含むものであり、通常よく知られた方法により分割することができる。

一般式（Ⅰ）の化合物およびその酸付加塩は血

- 8 -

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

実施例 1

4'-（2-アセトアミドエチル）-2-〔4-（オートリル）-1-ピペラジニル〕アセトフェノン 8.0 g をメタノール 50 ml に溶解し、氷冷下水酸化ホウ素ナトリウム 1.6 g を少量ずつ加える。加え終つた後、1時間還流し、濃縮後水および水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗し乾燥後、減圧下に濃縮する。残査にイソプロピルエーテルを加え、生じる結晶を採取する。これをベンゼンとイソプロピルエーテルとの混合溶媒から再結晶すると、融点 126～127℃ の 1-〔4-（2-アセトアミドエチル）フェニル〕-2-〔4-（オートリル）-1-ピペラジニル〕エタノール 6.5 g が無色結晶として得られる。

実施例 2

4-(3-ヒドロキシプロピル)-2-[4-(
(オ-クロロフェニル)-1-ピペラジニル]ア
セトフェノン 7.3 g をメタノール 30 ml に溶解し、
氷浴下攪拌しながら水酸化ナトリウム 1.5
g を加え、室温にて一晩放置する。減圧下メタノ
ールを留去し、残査に水および水を加え、酢酸エ
チルにて抽出する。有機層を水洗、乾燥後減圧下
濃縮し、塩酸塩とする。これをエタノールとイソ
プロピルエーテルとの混合溶媒から再結晶すると、
融点 191~194℃ の 1-[4-(3-ヒドロ
キシプロピル)フェニル]-2-[4-(オ-クロ
ロフェニル)-1-ピペラジニル]エタノール
・塩酸塩 4.1 g が無色結晶として得られる。

実施例 3

1-[4-(2-アセトアミドエチル)フェニ
ル]-2-クロロエタノール 4.8 g、ピペリジ
ン 3.6 g をメタノール 50 ml に溶かし、これに
水 3 滴を加えて 8 時間回流加熱する。反応終了後、
メタノールを減圧下に留去すると結晶が得られる。

-11-

これをろ取し、エタノールから再結晶すると、融
点 97~101℃ の 1-[4-(2-メトキシエ
チル)フェニル]-2-(4-フェニル-1-ピ
ペラジニル)エタノール 5.0 g が無色結晶として
得られる。

実施例 5

1-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]
-2-[4-(オ-トリル)ピペラジン-1-イ
ル]エタノール 7.5 g、トリエチルアミン 2.6 g
および無水酢酸 2.6 g をベンゼン 100 ml 中に加
え、水浴上 6 時間加熱回流する。反応後、反応液
を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減
圧下に溶媒を留去すると結晶が析出する。これを
石油ベンジンとベンゼンとの混合溶媒から再結晶
すると、融点 83~86℃ の 1-[4-(2-メ
トキシエチル)フェニル]-2-[4-(~~オ-トリル~~)
(オ-トリル)]

ン 1.8 g およびトリエチルアミン 2.2 g をメタノ
ール 60 ml に溶かし、10 時間回流加熱する。メ
タノールを減圧下に留去し、残留物をベンゼンに
溶かし、不溶物をろ去する。ベンゼン溶液を水洗
後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にベ
ンゼンを留去すると、1-[4-(2-アセトア
ミドエチル)フェニル]-2-ピペリジノエタノ
ール 5.2 g が無色結晶として得られる。酢酸エチ
ルから再結晶すると、融点 106~107℃ を示
す。

実施例 4


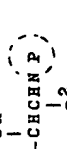
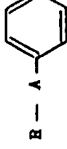
1-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]
エポキシエタン 3.6 g および N-フェニルピペラ
ジン 3.6 g をメタノール 50 ml に溶かし、これに
水 3 滴を加えて 8 時間回流加熱する。反応終了後、
メタノールを減圧下に留去すると結晶が得られる。

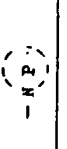

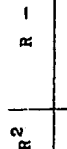
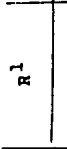

-12-

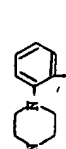

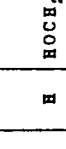


~~オ-トリル~~ピペラジン-1-イル]エチルア
セテート 6.5 g が得られる。常法により得られた
対応のマレイン酸塩の融点は 141~142℃ で
ある。

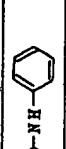
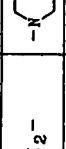



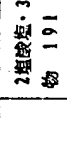
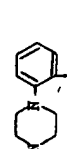
以下同様にして得られる化合物を第 1 表に示す。

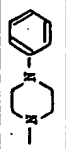
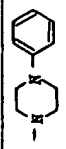
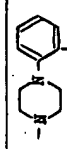
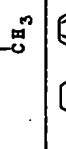
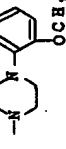
以下 余 白

$ \begin{array}{c} \text{OR}^1 \\ \\ \text{R}-\text{A}-\text{CH}-\text{CHN}^+\text{P}^- \\ \quad \\ \text{R}^2 \quad \text{R}^1 \end{array} $				
R ¹	R ²	R-A-	-N ⁺ P ⁻	融点 (°C)
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -		138-140 2 塩酸塩 200-201
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -		2 塩酸塩・1/2 水和物 265-266 (分解)
H	H	H ₂ NCH ₂ CH ₂ -		塩酸塩 229-230

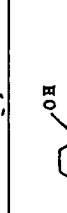
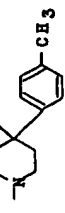
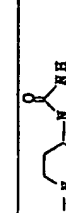
R ¹	R ²	R-A-	-N ⁺ P ⁻	融点 (°C)
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -		塩酸塩 242-243
H	CH ₃	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -		184-185
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -		134-135
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -		200-201
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -		198-201

R ¹	R ²	R-A-	-N ⁺ P ⁻	融点 (°C)
H	H	HOCH ₂ CH ₂ -		2 塩酸塩・3/2 水和物 191
H	H	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -		塩酸塩 221-222
H	H			199-200
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -		2 塩酸塩・1 水和物 103-105

R ¹	R ²	R-A-	-N ⁺ P ⁻	融点 (°C)
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -		1/2 フォーマル酸塩 167-169
CH ₃ CO-	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -		シユク酸塩 186-187
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -		130-133
CH ₃ CO	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -		2-メチル-6-塩酸・1/2 水和物 135-139
CH ₃ CO	H			シユク酸塩 169-170
CH ₃ CO	H	CH ₃ CONHCH ₂ -		シユク酸塩 154-156

R ¹	R ²	R - A -	-N P-	融点 (°C)
H	H	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -		112-114
CH ₃ CO	H	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -		シユグ酸塩 160-163
C ₂ H ₅ OCH ₂ CO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -		シユグ酸塩 105-110
CH ₃ CO	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -		シユグ酸塩・1/2 水和物 181-182
CH ₃ CO	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -		シユグ酸塩 179-180

-19-

R ¹	R ²	R - A -	-N P-	融点 (°C)
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -		110-114 フマル酸塩 190-193
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -		1/2 フマル酸塩・ 1/2 水和物 204-205
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -		145-156 フマル酸塩 190-193

-20-

代理人 弁理士 高宮 誠 勝